




THOMSON  DELPHION		RESEARCH	PRODUCTS	INSIDE DELPHION
Log Out	Work Files	Saved Searches	My Account Products	Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

The Delphion Integrated View

Get Now:  PDF More choices...	Tools: Add to Work File: Create new Wo
View: Expand Details INPADOC Jump to: Top  Go to: Derwent	 Email

Title: **EP0415886A2: Aza compounds**[\[German\]](#)[\[French\]](#)

Derwent Title: New aza:benzimidazole derivs. - used as angiotensin II antagonists in treatment of hypertension [\[Derwent Record\]](#)

Country: **EP** European Patent Office (EPO)

Kind: **A2** Publ. of Application without search report ¹ (See also: [EP0415886A3](#))

Inventor: **Herold, Peter, Dr.;**
Bühlmayer, Peter, Dr.;

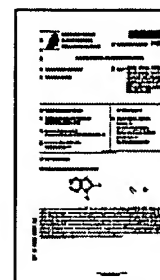
Assignee: **CIBA-GEIGY AG**
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Published / Filed: **1991-03-06 / 1990-08-22**


Application Number: **EP1990000810635**

IPC Code: [C07D 471/04](#); [C07D 487/04](#); [C07D 473/00](#); [A61K 31/435](#); [A61K 31/495](#); [C07D 471/04](#); [C07D 235/00](#); [C07D 221/00](#); [C07D 487/04](#); [C07D 237/00](#); [C07D 221/00](#); [C07D 487/04](#); [C07D 241/00](#); [C07D 221/00](#);

Priority Number: 1989-08-30 **CH1989000003142**



Abstract: Azabenzimidazole compounds of the formula in which one or two of the variables Z1, Z2, Z3 and Z4 represent N and the others represent C(R), where R denotes halogen, acyl, optionally esterified or amidated carboxyl or 5-tetrazolyl or R represents -Z-R', in which Z represents a bond or O, S(O)m or NH, R' denotes hydrogen or an aliphatic hydrocarbon radical which is optionally substituted by halogen, hydroxyl, optionally substituted amino or optionally esterified or amidated carboxyl and which is optionally interrupted by O or S(O)m, and the index m in each case represents 0, 1 or 2, R1 denotes an aliphatic hydrocarbon radical optionally substituted by halogen or hydroxyl or a cycloaliphatic or araliphatic hydrocarbon

radical and R2 represents the group of the formula  in which alk denotes a divalent aliphatic hydrocarbon radical, R3 denotes COOH, SO3H, haloalkanesulphonylamino, PO2H2, PO3H2 or 5-tetrazolyl and the rings A and B, independently of one another, are either optionally substituted by halogen, an aliphatic hydrocarbon radical which is optionally substituted by hydroxyl or halogen and optionally interrupted by O, hydroxyl optionally etherified by an aliphatic alcohol or optionally esterified or amidated carboxyl, or ring A is substituted by 5-tetrazolyl and ring B is optionally substituted as indicated immediately above, in free form or in salt form, can be prepared in a manner known per se and can be used, for example,

as pharmaceutical active substances.

INPADOC

Legal Status:

Designated

Country:

Family:

Show legal status actions

Get Now: Family Legal Status Report

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Show 7 known family members

Forward
References:

Go to Result Set: Forward references (19)

PDF	Patent	Pub.Date	Inventor	Assignee	Title
	US5646156	1997-07-08	Jacobson; Marlene A.	Merck & Co., Inc.	Inhibition of eosinophil act through A3 adenosine rec antagonism
	US5627191	1997-05-06	Birch; Alan M.	The Boots Company PLC	Therapeutic agents
	US5506361	1996-04-09	Koh; Keiko	TheUpjohn Company	Imidazobenzoquinones an composition for preventing hypertension or congestiv failure containing the sam
	US5449682	1995-09-12	Greenlee; William J.	Merck & Co., Inc.	Angiotensin II antagonists incorporating a substitutec element
	US5332744	1994-07-26	Chakravarty; Prasun K.	Merck & Co., Inc.	Substituted imidazo-fused membered heterocycles a angiotensin II antagonists
	US5317023	1994-05-31	Ross; Barry C.	Glaxo Group Limited	Benzofuran derivatives
	US5256654	1993-10-26	Ellingboe; John W.	American Home Products Corporation	Substituted pyrrolopyrimid azepinopyrimidines and pyridopyrimidines useful a angiotensin II antagonists
	US5252574	1993-10-12	Allen; Eric E.	Merck & Co., Inc.	Angiotensin II antagonists incorporating a substitutec or furan
	US5250554	1993-10-05	Naka; Takehiko	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Benzimidazole derivatives angiotensin II inhibitors
	US5236928	1993-08-17	Chakravarty; Prasun K.	Merck & Co., Inc.	Imidazole derivatives bear functional groups at the 5- their compositions and me use as angiotensin II anta
	US5223499	1993-06-29	Greenlee; William J.	Merck & Co., Inc.	6-amino substituted imida; bipyridines as angiotensin antagonists
	US5198438	1993-03-30	Allen; Eric E.	Merck & Co., Inc.	Angiotensin II antagonists incorporating a substitutec or furan
	US5194379	1993-03-16	Chen; Sheih-Shung T.	Merck & Co., Inc.	Microbial transformation p the preparation of hydroxy imidazo (4,5-b) pyridines l angiotensin II receptor ant
	US5187179	1993-02-16	Ashton; Wallace T.	Merck & Co., Inc.	Angiotensin II antagonists incorporating a substitutec



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 415 886 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90810635.4

(22) Anmeldetag: 22.08.90

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 471/04**, C07D 487/04,
C07D 473/00, A61K 31/435,
A61K 31/495, //(C07D471/04,
235:00,221:00),(C07D487/04,
237:00,221:00),(C07D487/04,
241:00,221:00)

(30) Priorität: 30.08.89 CH 3142/89

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
06.03.91 Patentblatt 91/10

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

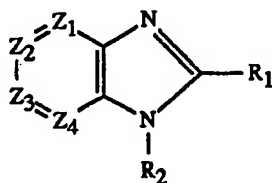
(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141

CH-4002 Basel(CH)

(72) Erfinder: Herold, Peter, Dr.
Mattweg 19
CH-4144 Arlesheim(CH)
Erfinder: Bühlmayer, Peter, Dr.
Hangstrasse 18
CH-4144 Arlesheim(CH)

(64) Aza-Verbindungen.

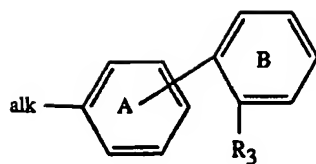
(57) Azabenzimidazol-Verbindungen der Formel



(I),

worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Acyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert ist und der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, bedeutet und der Index m jeweils für 0, 1 oder 2 steht, R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel

EP 0 415 886 A2

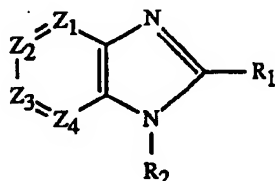


(Ia)

steht, in der alk einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, R₃ COOH, SO₃H, Halogenalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, einen gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituierten, gegebenenfalls durch O unterbrochenen, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls durch einen aliphatischen Alkohol veretheretes Hydroxy oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform, sind in an sich bekannter Weise herstellbar und können beispielsweise als Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

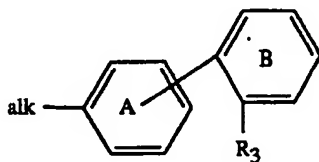
AZA-VERBINDUNGEN

Die Erfindung betrifft Azabenzimidazol-Verbindungen der Formel



(I),

worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für H und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Acyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R steht, worin Z für eine Bindung oder für O,S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert ist und der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, bedeutet und der Index m jeweils für 0, 1 oder 2 steht, R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel



(Ia)

steht, in der alk einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, R_3 COOH, SO₃H, Halogenalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, einen gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituierten, gegebenenfalls durch O unterbrochenen, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls durch einen aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen und pharmazeutische Präparate, enthaltend eine solche Verbindung I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.

Die Verbindungen der Formel I können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Weisen die Verbindungen I mindestens ein basisches Zentrum auf, können sie Säureadditionssalze bilden. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C₁-C₄-Alkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Bernsteinsäure, Malein-, Fumar-, Phthal- oder Terephthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, z.B. Ascorbinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure, wie Aminosäuren, z.B. Asparaginsäure oder Glutaminsäure, oder wie Benzoesäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C₁-C₄-Alkan- oder Arylsulfonsäuren, z.B. Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Entsprechende Säureadditionssalze können auch mit einem gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen basischen Zentrum gebildet werden. Ferner können die Verbindungen I mit mindestens einer aciden Gruppe (beispielsweise COOH oder 5-Tetrazolyl) Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise Metallsalze, wie Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, einem Mono-, Di- oder Trinledealkylamin, z.B. Ethyl-, tert.-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Triethyl-, Tributyl-, oder Dimethyl-propylamin, oder einem Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylamin, z.B. Mono-, Di- oder Triethanolamin. Weiterhin können entsprechende

innere Salze gebildet werden. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen I oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden werden.

Acyl bedeutet insbesondere Niederalkanoyl.

5 Verestertes Carboxy bedeutet beispielsweise Carboxy, welches durch einen aliphatischen Alkohol verestert ist, der sich von einem aliphatischen Kohlenwasserstoffrest ableitet, wie von Niederalkyl, Niederalkenyl oder in zweiter Linie Niederalkinyl, welcher gegebenenfalls durch O unterbrochen ist, wie von Niederalkoxy-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl. Beispielfhaft seien Niederalkoxy-, Niederalkenyl- und Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl genannt.

10 Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch einen aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, wie Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl oder Phenyl-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch O unterbrochen ist, wie Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen, disubstituiert ist.

15 Substituiertes Amino ist beispielsweise durch einen aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, wie Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl oder Phenyl-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, unabhängig voneinander mono- oder disubstituiertes oder durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch O unterbrochen ist, wie Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen, disubstituiertes Amino. Als Beispiele seien Niederalkyl-, Niederalkenyl-, 20 Niederalkinyl-, Phenyl-niederalkyl-, Phenyl-niederalkenyl-, Phenyl-niederalkinyl-, Diniederalkyl-, N-Niederalkyl-, N-phenyl-niederalkyl- und Di(phenyl-niederalkyl)amino genannt.

Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise Niederalkyl, Niederalkenyl oder in zweiter Linie Niederalkinyl.

25 Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch O unterbrochen ist, ist insbesondere Niederalkoxy-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl oder Niederalkenyl-oxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, während ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch S(O)_m unterbrochen ist, insbesondere Niederalkylthio-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, Niederalkan-sulfinyl-niederalkyl oder -sulfonylniederalkyl, Niederalkenyl-thioniederalkyl, -sulfinyl-niederalkyl oder -sulfonylniederalkyl oder Niederalkinyl-thioniederalkyl, -sulfinyl-niederalkyl oder -sulfonylniederalkyl ist.

30 Ein durch Halogen oder Hydroxy substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise Halogen-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl oder Hydroxy-niederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

Ein durch Halogen oder Hydroxy substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, ist ein entsprechender vorstehend angegebener Rest, der durch Halogen oder 35 Hydroxy substituiert ist.

Ein durch gegebenenfalls substituiertes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, ist ein entsprechender vorstehend angegebener Rest, der durch Amino, vorstehend angegebenes substituiertes Amino, Carboxy, vorstehend angegebenes verestertes Carboxy oder vorstehend angegebenes 40 amidiertes Carboxy substituiert ist.

Ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise Cycloalkyl oder in zweiter Linie Cycloalkenyl.

Als araliphatische Kohlenwasserstoffreste kommen insbesondere Phenyl-niederalkyl, ferner Phenyl-niederalkenyl und -niederalkinyl in Frage.

45 Ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere Niederalkylen oder Niederalkenylen, wobei im Falle von alk das C-Atom, von dem die Doppelbindung ausgeht, insbesondere nicht mit dem N-Atom des Azabenzimidazolrings verknüpft ist; alk bedeutet in erster Linie Methylen.

Ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch O unterbrochen ist, ist insbesondere Niederalkylenoxyniederalkylen.

50 Mit einem aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy ist insbesondere Niederalkoxy oder Niederalkenyl-oxyl.

Vor- und nachstehend sind ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Substituenten in erster Linie nicht über ein C-Atom, von dem eine Mehrfachbindung ausgeht, mit einem aromatischen Rest verknüpft.

55 Phenyl bedeutet jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, z.B. durch (einen) Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und Hydroxy, substituiertes Phenyl.

Die Ringe A und B bilden einen Biphenylylrest, wobei entsprechendes 4-Biphenylyl bevorzugt ist.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben, sofern nicht abweichend definiert, folgende Bedeutungen:

Der Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass entsprechende Gruppen und Verbindungen jeweils insbesondere bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome enthalten.

5 Halogen ist insbesondere Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, d. h. Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner Iod.

Halogenalkansulfonylamino bedeutet insbesondere Halogen-C₁-C₇-alkansulfonylamino und ist z.B. Trifluormethan-, Difluormethan-, 1,1,2-Trifluorethan- oder Heptafluorpropan-sulfonylamino. Bevorzugt ist Halogen-C₁-C₄-alkansulfonylamino.

10 Niederalkanoyl bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkanoyl und ist z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkanoyl.

Niederalkyl ist insbesondere C₁-C₇-Alkyl, d. h. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder ein entsprechender Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkyl.

15 Niederalkenyl bedeutet insbesondere C₃-C₇-Alkenyl und ist z.B. Propen-2-yl, Allyl oder But-1-en-3-yl, -1-en-4-yl, -2-en-1-yl oder -2-en-2-yl. Bevorzugt ist C₃-C₅-Alkenyl.

Niederalkinyl ist insbesondere C₃-C₇-Alkinyl und bedeutet vorzugsweise Propargyl.

Niederalkoxy ist insbesondere C₁-C₇-Alkoxy d. h. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy oder entsprechendes Pentyloxy, Hexyloxy oder Heptyloxy. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkoxy.

20 Niederalkoxyniederalkyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-(n-Propyloxy)ethyl oder Ethoxymethyl.

Niederalkoxy-niederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl.

25 Niederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkoxycarbonyl und ist z.B. Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy- oder Neopentyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkoxycarbonyl.

Niederalkenyloxy bedeutet insbesondere C₃-C₇-Alkenyloxy und ist z.B. Allyloxy, But-2-en-1-yloxy oder But-3-en-1-yloxy. Bevorzugt ist C₃-C₅-Alkenyloxy.

30 Niederalkenyloxycarbonyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxycarbonyl, vorzugsweise Allyloxy-carbonyl, während Niederalkinyloxy-carbonyl insbesondere C₃-C₅-Alkinyloxy-carbonyl, wie Propargyloxy-carbonyl, bedeutet.

Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, vorzugsweise Ethoxyethoxy-carbonyl, Methoxyethoxy-carbonyl oder Isopropyloxyethoxy-carbonyl.

Halogenniederalkyl bedeutet insbesondere Halogen-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethyl, Chlormethyl oder n-Heptafluorpropyl.

35 Halogenniederalkenyl bedeutet insbesondere Halogen-C₃-C₅-alkenyl, wie 3-Chlorallyl.

Halogenniederalkinyl ist insbesondere Halogen-C₃-C₅-alkinyl, wie 3-Chlorpropargyl.

Hydroxyniederalkyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl.

Hydroxyniederalkenyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₃-C₅-alkenyl, wie 3-Hydroxyallyl.

40 Hydroxyniederalkinyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₃-C₅-alkinyl, wie 3-Hydroxypropargyl.

Phenylniederalkyl ist insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkyl und bedeutet vorzugsweise Benzyl oder 1- oder 2-Phenethyl, während Phenylniederalkenyl bzw. Phenylniederalkinyl insbesondere Phenyl-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl bedeuten, insbesondere 3-Phenylallyl oder 3-Phenylpropargyl.

5 Niederalkylen bedeutet insbesondere C₂-C₇-Alkylen, ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet insbesondere Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,2-Propylen, 2-Methyl-1,3-propylen oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylen. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkylen.

Niederalkylenamino bedeutet insbesondere C₂-C₇-Alkylenamino, ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet insbesondere Ethylenamino, 1,3-Propylenamino, 1,4-Butylenamino, 1,2-Propylenamino, 2-Methyl-1,3-propylenamino oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylenamino. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkylenamino.

50 Niederalkylenoxyniederalkylen bedeutet insbesondere C₂-C₄-Alkylenoxy-C₂-C₄-alkylen, vorzugsweise Ethylenoxyethylen.

Niederalkylenoxyniederalkylenamino bedeutet insbesondere C₂-C₄-Alkylenoxy-C₂-C₄-alkylenamino, vorzugsweise Ethylenoxyethylenamino.

55 Niederalkylamino bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkylamino und ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropyl-amino. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkylamino.

Niederalkenylamino bedeutet vorzugsweise C₃-C₅-Alkenylamino, wie Allyl- oder Methallyl-amino.

Niederalkinylamino bedeutet vorzugsweise C₃-C₅-Alkinylamino, wie Propargylamino.

Phenylniederalkylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₁-C₄-alkylamino, insbesondere Benzyl- oder 1-

oder 2-Phenylethyl-amino.

Phenylniederalkenylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₃-C₅-alkenylamino, insbesondere Phenylallylamino oder 3-Phenylmethallylamino.

Phenylniederalkinylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₃-C₅-alkinylamino, insbesondere Phenylpropargylamino.

Diniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-C₁-C₄-alkylamino, wie Dimethyl-, Diethyl-, Di(n-propyl)-, Methyl-propyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-butyl- oder Dibutyl-amino.

N-Niederalkyl-N-phenylniederalkyl-amino bedeutet insbesondere N-C₁-C₄-Alkyl-N-phenyl-C₁-C₄-alkyl-amino, vorzugsweise Methyl-benzyl-amino oder Ethyl-benzyl-amino.

Di(phenylniederalkyl)amino bedeutet insbesondere Di(phenyl-C₁-C₄-alkyl)amino, vorzugsweise Dibenzylamino.

Niederalkenyloxy-niederalkyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Allyloxyethyl, und Niederalkenyloxy-niederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxy-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl.

Niederalkylthio-niederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkylthio-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl.

Niederalkylthioniederalkyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl, wie Ethylthiomethyl, 2-Ethylthioethyl, 2-Methylthioethyl oder 2-Isopropylthioethyl, während als Niederalkan-sulfinylniederalkyl bzw. -sulfonylniederalkyl insbesondere entsprechende C₁-C₄-Alkan-sulfinyl-C₁-C₄-alkylreste bzw. -sulfonyl-C₁-C₄-alkylreste in Frage kommen.

Niederalkenylthioniederalkyl ist insbesondere C₃-C₅-Alkenylthio-C₁-C₄-alkyl, wie 1-Allylthioethyl oder 3-Allylthiopropyl, während Niederalkenyl-sulfinylniederalkyl bzw. -sulfonylniederalkyl insbesondere C₃-C₅-Alkenyl-sulfinyl-C₁-C₄-alkyl bzw. -sulfonyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet.

Niederalkinylthioniederalkyl ist insbesondere C₃-C₅-Alkinylthio-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Propargylthioethyl oder 3-Propargylthiopropyl, während Niederalkinyl-sulfinylniederalkyl bzw. -sulfonylniederalkyl insbesondere C₃-C₅-Alkinyl-sulfinyl-C₁-C₄-alkyl bzw. -sulfonyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet.

Cycloalkyl ist insbesondere C₃-C₇-Cycloalkyl, d. h. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt sind Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Cycloalkenyl ist insbesondere C₃-C₇-Cycloalkenyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopent-2-enyl oder -3-enyl oder Cyclohex-2-enyl oder -3-enyl.

Niederalkenylen ist insbesondere C₃-C₅-Alkenylen und bedeutet z.B. But-2-en-1,4-ylen.

Niederalkoxy-nieder-alkenyloxy-carbonyl bzw. -alkinyloxy-carbonyl ist insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₃-C₅-alkenyloxy-carbonyl bzw. -alkinyloxy-carbonyl.

Ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Verbindungen I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z. B. ausgeprägte Angiotensin-II-antagonisierende Eigenschaften aufweisen.

Bekanntlich hat Angiotensin-II starke vasokonstriktorische Eigenschaften und stimuliert ausserdem die Aldosteronsekretion und bewirkt somit eine deutliche Natrium/Wasser-Retention. Die Folge der Angiotensin-II-Aktivität manifestiert sich unter anderem in einer Erhöhung des Blutdrucks.

Die Bedeutung von Angiotensin-II-Antagonisten besteht darin, durch kompetitive Hemmung der Bindung von Angiotensin-II an die Rezeptoren die durch Angiotensin-II bewirkten vasokonstriktorischen und die Aldosteronsekretion-stimulierenden Effekte zu unterdrücken.

Die Angiotensin-II-antagonisierenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze können im Angiotensin-II-Bindungstest erfasst werden. Dabei werden glatte Muskelzellen der Ratte aus homogenisierter Rattenaorta verwendet. Das feste Zentrifugat wird in 50 mM Tris-Puffer (pH 7,4) unter Einsatz von Peptidaseinhibitoren suspendiert. Die Proben werden 60 Minuten bei 25° C mit ¹²⁵I-Angiotensin-II (0,175 nM) und einer varilierenden Konzentration an Angiotensin-II oder an Testsubstanz inkubiert. Die Inkubation wird dann durch Zugabe von mit eiskaltem Phosphat gepuffertem Kochsalz beendet und es wird durch Whatman GF/F Filter filtriert. Die Filter werden mit einem Gamma-Zähler gezählt. Aus der Dosis-Wirkungs-Kurve werden die IC₅₀-Werte bestimmt. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC₅₀-Werte ab etwa 10 nM ermittelt.

Zur Bestimmung der Angiotensin-II induzierten Vasokonstriktion können Untersuchungen an dem isolierten Kaninchen-Aortaring herangezogen werden. Hierzu werden von jeder Brust Aortaringe präpariert und zwischen 2 parallelen Klammern bei einer anfänglich bestehenden Spannung von 2 g fixiert. Anschliessend werden die Ringe bei 37° C in 20 ml eines Gewebabades getaucht und mit einem Gemisch aus 95 % O₂ und 5 % CO₂ begast. Die isometrischen Reaktionen werden gemessen. In 20-minütigen Intervallen werden die Ringe abwechselnd mit 10 nM Angiotensin-II (Hypertensin-CIBA) und 5 nM Noradrenalinchlorid stimuliert. Anschliessend werden die Ringe mit ausgewählten Konzentrationen der Testsubstanzen vor der

Behandlung mit den Agonisten inkubiert. Die Daten werden mit einem Buxco Digitalcomputer analysiert. Die Konzentrationen, die eine 50%-ige Hemmung der Anfangskontrollwerte bewirken, werden als IC_{50} -Werte angegeben. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC_{50} -Werte ab etwa 5 nM bestimmt.

5 Dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze durch Angiotensin-II induzierten Bluthochdruck reduzieren können, kann im Testmodell der normotensiven, narkotisierten Ratte verifiziert werden. Nach Kalibration der Präparationen mit jeweils 0,9 % NaCl (1 ml/kg i.v.), Noradrenalin (1 μ g/kg i.v.) bzw. Angiotensin-II (0,3 μ g/kg i.v.) werden steigende Dosen (3-6) der Testsubstanz durch Bolusinjektion intravenös injiziert, worauf nach jeder Dosis in 5 Minuten-Intervallen Angiotensin-II bzw.
 10 Noradrenalin appliziert wird. Der Blutdruck wird direkt in der Halsschlagader gemessen und mit einem online Datenerfassungssystem aufgezeichnet (Buxco). Die Spezifität des Angiotensin-II-Antagonismus wird angezeigt durch die selektive Hemmung des von Angiotensin-II, nicht aber des durch Noradrenalin hervorgerufenen Druckeffektes. In diesem Testmodell zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze ab einer Dosis von etwa 0,3 mg/kg i.v. einen hemmenden Effekt.

15 Auch im Testmodell der renalen hypertensiven Ratte kann die antihypertensive Aktivität der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze manifestiert werden. Bei männlichen Ratten wird durch Verengung einer renalen Arterie gemäss der Goldblatt-Methode Bluthochdruck erzeugt. Den Ratten werden mittels einer Magensonde Dosen der Testsubstanz verabreicht. Kontrolltiere erhalten ein äquivalentes Volumen an Lösungsmittel. Blutdruck und Herzschlag werden indirekt an wachen Tieren nach
 20 der Schwanzklemm-Methode von Gerold et al. [Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58] vor Verabreichung der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels sowie während des Verlaufs der Experimente in Intervallen gemessen. Der ausgeprägte antihypertensive Effekt kann ab einer Dosis von etwa 30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden.

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze
 25 z.B. als Wirkstoffe in Antihypertensiva verwendet werden, welche z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ein Erfindungsgegenstand ist somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln und zur therapeutischen Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz. Bei der Herstellung der Arzneimittel ist auch die gewerbsmässige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen.
 30

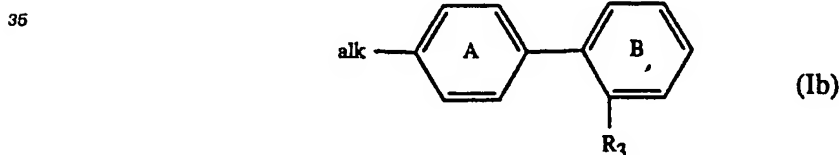
Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalcanoyl, Carboxy, welches gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalcoxyniederalkyl, Niederalcoxyniederalkenyl oder Niederalcoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in
 35 welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O,S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy, durch Amino, welches gegebenenfalls wie unmittelbar
 40 vorstehend in der Definition der Aminogruppe des Carbamoylrestes R angegeben substituiert ist, durch Carboxy, welches gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben verestert ist, oder durch Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalcoxyniederalkyl, Niederalcoxyniederalkenyl, Niederalcoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl, Niederalkenyloxyniederalkinyl, Niederalkylothioniederalkyl, Niederalkylothioniederalkenyl, Niederalkylothioniederalkinyl, Niederalkansulfinylniederalkyl, Niederalkansulfonylniederalkyl, Niederalkenylthioniederalkyl, Niederalkenylsulfonyniederalkyl, Niederalkenylsulfonyniederalkyl, Niederalkinylthioniederalkyl, Niederalkinylsulfonyniederalkyl oder Niederalkinylsulfonyniederalkyl bedeutet und der Index m für 0, 1 oder 2 steht, R_1 jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, jeweils 3- bis
 50 7-gliedriges Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen oder Niederalkenylen bedeutet, R_3 COOH, SO₃H, Halogenniederalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalcoxyniederalkyl, Niederalcoxyniederalkenyl, Niederalcoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl oder Niederalkenyloxyniederalkinyl, durch Hydroxy, durch Niederalcoxy, durch Niederalkenyloxy, durch Carboxy, welches gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalcoxyniederalkyl, Niederalcoxyniederalkenyl oder Niederal-

koxyniederalkinyl ableitet, oder durch Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B

5 gegebenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform.
Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder
10 durch Niederalkylen disubstituiert ist, oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O steht und R' Wasserstoff oder jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy, durch Amino, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen disubstituiert ist, durch Carboxy, durch Niederalkoxycarbonyl oder durch Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl bedeutet, R_1 jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl oder Niederalkenyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk
15 Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert sind, in
20 freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes Carbamoyl oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, m für
25 0, 1 oder 2 steht und R' Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Amino substituiertes Niederalkyl bedeutet, R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert sind, in
30 freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R_2 für die Gruppe der Formel



steht, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Wasserstoff, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, R_1
45 Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl
50 substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R_2 fuer die Gruppe der Formel Ia oder Ib steht und alk Methylen bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für CH stehen, insbesondere stehen Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH und Z_4 für N, R_1 Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl oder n-Butyl, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, wie Propen-2-yl oder But-2-en-1-yl, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie n-

Heptafluorpropyl, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für CH stehen oder worin insbesondere eine der Variablen Z_2 , Z_3 und Z_4 fuer N und Z_1 und die anderen der Variablen Z_2 , Z_3 und Z_4 fuer C(R), insbesondere CH, stehen oder worin Z_1 und Z_3 fuer C(R), insbesondere CH, und Z_2 und Z_4 fuer N stehen, in freier Form oder in Salzform.

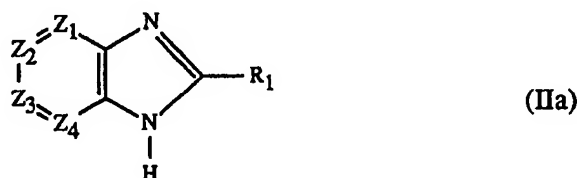
Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH und Z_4 für N oder Z_1 und Z_3 fuer CH und Z_2 und Z_4 fuer N stehen, R_1 Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl oder n-Butyl, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, wie Propen-2-yl oder But-2-en-1-yl, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie n-Heptafluorpropyl, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH stehen, Z_4 für N steht, R_1 C₃-C₄-Alkyl, wie Propyl oder n-Butyl, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unsubstituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten neuen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Salzform.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, z.B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

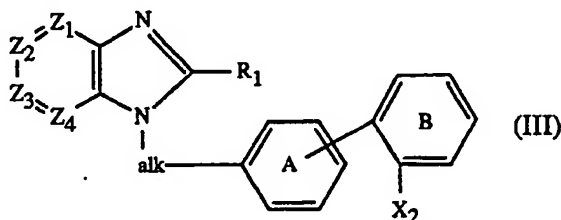


oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

X_1-R_2 (Iib)

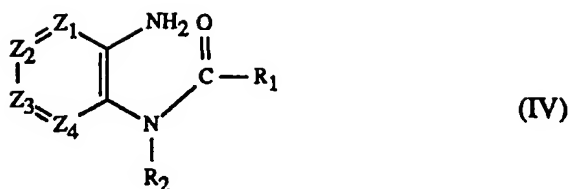
oder einem Salz davon, worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, umgesetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin X_2 einen in die Variable R_3 überführbaren Rest bedeutet, X_2 in die Variable R_3 überführt oder

c) eine Verbindung der Formel



10 oder ein Salz davon cyclisiert und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhaltliche Verbindung der Formel I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhaltliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhaltliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhaltliches Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder

15 in ein anderes Salz überführt.

Salze von Ausgangsmaterialien, die mindestens ein basisches Zentrum aufweisen, sind entsprechende Säureadditionssalze, während Salze von Ausgangsstoffen, die mindestens eine acide Gruppe aufweisen, Salze mit Basen sind, jeweils wie in Zusammenhang mit entsprechenden Salzen von Verbindungen der Formel I vorstehend aufgeführt.

20 Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy X₁ ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, oder Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes C₁-C₇-Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, C₅-C₇-Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C₁-C₇-Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Bromphenyl- oder p-Toluol-sulfonyloxy.

25 In die Variable R₃ überführbare Reste X₂ sind beispielsweise Cyano, Mercapto, Halogen, die Gruppe -N₂⁺A⁻, in der A⁻ ein von einer Säure abgeleitetes Anion bedeutet, Amino, funktionelle Derivate von COOH, SO₃H, PO₃H₂ und PO₂H₂ und N-geschütztes 5-Tetrazolyl.

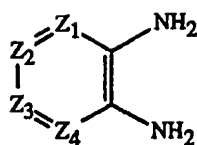
Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z.B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -80 °C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10 ° bis etwa +200 °C, und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäss, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Variante a):

40 Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IIa mit Verbindungen der Formel IIb erfolgt vorteilhaft in Gegenwart einer Base. Als Basen kommen insbesondere Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthylamine, Di- und Tri-niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Betracht. Beispielfhaft seien Natrium-hydroxid, -hydrid, -amid, -(m)-ethylat, Kalium-tert.-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethyld, -diisopropylamid, Dimethylaminonaphthalin, Di- und Triethylamin, Diisopropyl-ethyl-amin, N-Methylpiperidin, Pyridin, Benzyltrimethylammoniumhydroxid, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt

45 X₁ bedeutet vorzugsweise Halogen, wie Chlor oder Brom, oder Sulfonyloxy, wie C₁-C₇-Alkan-, z.B. Methan-sulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C₁-C₇-Alkyl, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Toluolsulfonyloxy.

Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel IIa geht man in an sich bekannter Weise beispielsweise von Verbindungen der Formel



(IIc)

aus und setzt diese unter Erwärmen mit Verbindungen der Formel $R_1\text{-COOH}$ (IId) um.

Das Ausgangsmaterial der Formel IIb ist bekannt oder kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Variante b):

In 5-Tetrazolyl R_3 überführbare Reste X_2 sind beispielsweise Cyano und N-geschütztes 5-Tetrazolyl.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, geht man beispielsweise von Ausgangsmaterial der Formel III aus, worin X_2 Cyano bedeutet, und setzt dieses mit einem Azid, z. B. mit HN_3 oder insbesondere einem Salz, wie Alkalimetallsalz, davon oder mit einem Organozinnazid, wie Triniederalkyl- oder Triarylzinnazid, um. Bevorzugte Azide sind beispielsweise Natrium- und Kaliumazid sowie Tri-C₁-C₄-alkyl-, z.B. Triethyl- oder Tributyl-zinnazid, und Triphenylzinnazid.

Als Schutzgruppen von N-geschütztem 5-Tetrazolyl kommen die üblicherweise in der Tetrazolchemie verwendeten Schutzgruppen in Frage, insbesondere Triphenylmethyl, gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituiertes Benzyl, wie 4-Nitrobenzyl, Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- oder Ethoxymethyl, Niederalkylthiomethyl, wie Methylthiomethyl, sowie 2-Cyanoethyl, ferner Niederalkoxyniederalkoxymethyl, wie 2-Methoxyethoxymethyl, Benzyloxymethyl sowie Phenacyl. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt in Anlehnung an bekannte Methoden. So wird z.B. Triphenylmethyl üblicherweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Säure, oder Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, 4-Nitrobenzyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, Methoxy- oder Ethoxymethyl z.B. durch Behandeln mit einem Triniederalkyl-, wie Triethyl- oder Tributyl-zinn-bromid, Methylthiomethyl z.B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, 2-Cyanoethyl z.B. durch Hydrolyse, beispielsweise mit Natronlauge, 2-Methoxyethoxymethyl z.B. durch Hydrolyse, z.B. mit Salzsäure, und Benzyloxymethyl und Phenacyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators abgespalten.

Ein in SO_3H R_3 überführbarer Rest X_2 ist beispielsweise die Mercaptogruppe. Eine solche Gruppe aufweisende Ausgangsverbindungen der Formel III werden beispielsweise durch an sich bekannte Oxidationsverfahren zu solchen Verbindungen der Formel I oxidiert, worin R_3 SO_3H ist. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie Percarbon- oder Persulfon-säuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- oder Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemische aus Wasserstoffperoxid und Essigsäure, in Betracht. Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VI. Nebengruppe, z.B. Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa $+100^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Unter einer in PO_3H_2 R_3 überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Gruppe $-\text{N}_2^+ \text{A}^-$ zu verstehen, wobei A^- für ein Anion einer Säure, wie Mineralsäure, steht. Entsprechende Diazoniumverbindungen werden beispielsweise in an sich bekannter Weise mit einem P(III)-Halogenid, wie PCl_3 oder PBr_3 , umgesetzt und hydrolytisch aufgearbeitet, wobei solche Verbindungen der Formel I erhältlich sind, worin R_3 PO_3H_2 ist.

Verbindungen I, worin R_3 PO_2H_2 ist, erhält man z. B. durch in üblicher Weise erfolgende Umwandlung von X_2 in einer Verbindung III, worin X_2 ein funktionelles Derivat von PO_2H_2 ist, in PO_2H_2 .

Als in Halogenalkansulfonylamino R_3 überführbarer Rest X_2 kommt beispielsweise Amino in Frage. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 Halogenalkansulfonylamino bedeutet, setzt man beispielsweise entsprechende Aniline mit einer üblicherweise reaktionsfähig veresterten Halogenalkansulfonsäure um, wobei gegebenenfalls in Gegenwart einer Base gearbeitet wird. Die bevorzugte reaktionsfähig veresterte Halogenalkansulfonsäure ist das entsprechende Halogenid, wie Chlorid oder Bromid.

Ein in COOH R_3 überführbarer Rest X_2 steht beispielsweise für funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Cyano, verestertes oder amidiertes Carboxy, Hydroxymethyl oder Formyl.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy. Ein aliphatischer Alkohol ist beispielsweise ein Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sek.-Butanol oder tert.-Butanol, während als cycloaliphatischer Alkohol beispielsweise ein 3- bis 8-gliedriges Cycloalkanol, wie Cyclopentanol, -hexanol oder -heptanol, in Frage kommt. Ein aromatischer Alkohol ist beispielsweise ein Phenol oder ein heterocyclischer Alkohol, welche jeweils substituiert sein können, insbesondere Hydroxypyridin, z.B. 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridin.

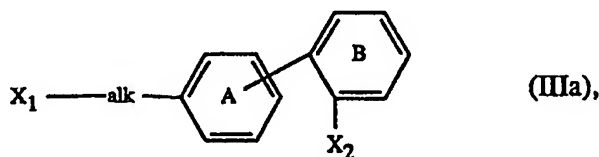
Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, durch Hydroxy, Amino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen oder 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxa- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl. Als Beispiele sind Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl- und N,N-Dipropyl-carbamoyl, Pyrrolidino- und Piperidinocarbonyl, Morpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino- und Thiomorpholino-carbonyl, Anilinocarbonyl und durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilinocarbonyl zu nennen.

Bevorzugtes funktionell abgewandeltes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, und Cyano.

Verbindungen der Formel I, worin R_3 Carboxy ist, können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X_2 Cyano oder verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet, durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Base, oder, ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X_2 Hydroxymethyl oder Formyl bedeutet, durch Oxidation hergestellt werden. Die Oxidation erfolgt beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie in einer Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem heterocyclischen Aromaten, z.B. Pyridin, oder in Wasser, oder in einem Gemisch davon, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0° bis etwa $+150^\circ\text{C}$. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise oxidierende Übergangsmetallverbindungen, insbesondere solche mit Elementen der I., VI. oder VII. Nebengruppe, in Frage. Als Beispiele seien genannt: Silberverbindungen, wie Silber-nitrat, -oxid und -picolinat, Chromverbindungen, wie Chromtrioxid und Kaliumdichromat, und Manganverbindungen, wie Kalium-, Tetraäthylammonium- und Benzyltriethylammonium-permanganat. Weitere Oxidationsmittel sind beispielsweise geeignete Verbindungen mit Elementen der IV. Hauptgruppe, wie Bleidioxid, oder Halogen-Sauerstoff-Verbindungen, wie Natriumiodat oder Kaliumperiodat.

Vorzugsweise eignet sich die Variante b) zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin die Variablen Bedeutungen haben, die von ungesättigten Resten verschieden sind.

Das Ausgangsmaterial der Formel III ist beispielsweise zugänglich, indem man von Verbindungen der Formel IIIa ausgeht und diese in Analogie zur Variante a) mit einer Verbindung der Formel



worin X_1 und X_2 die vorstehend aufgeführten Bedeutungen haben, umgesetzt.

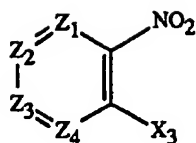
Verbindungen der Formel IIIa sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Variante c):

Diese Variante eignet sich insbesondere für die Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Cyclisierung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 70° bis etwa 200°C , vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Lösungsmittelsystems, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, wie einer Mineral- oder Carbonsäure, z.B. von Essigsäure.

Das Ausgangsmaterial der Formel IV ist unter Anwendung üblicher Methoden zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

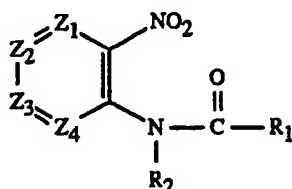


(IVa),

5

worin X_3 Halogen, wie Chlor, bedeutet, mit einer Verbindung der Formel H_2N-R_2 (IVb), an die sich im nächsten Reaktionsschritt eine gegebenenfalls durch Basen katalysierte N-Acylierung mit einer Verbindung der Formel $HOOC-R_1$ (IId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat, insbesondere einem Säurehalogenid, davon, anschliesst. Die so erhältlichen Verbindungen der Formel

10



(IVc)

15

20

können anschliessend, beispielsweise durch Hydrierung, zu den entsprechenden Verbindungen der Formel IV reduziert werden.

Eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der Formel I überführt werden.

25

Eine Hydroxy aufweisende Verbindung der Formel I kann z. B. nach an sich bekannten Methoden verethert werden. Die Veretherung kann z.B. mit einem Alkohol, wie einem gegebenenfalls substituierten Niederalkanol, oder einem reaktionsfähigen Ester desselben erfolgen. Als reaktionsfähige Ester der gewünschten Alkohole kommen beispielsweise solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren in Frage, wie entsprechende Halogenide, Sulfate, Niederalkansulfonate oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonate, z.B. Chloride, Bromide, Iodide oder Methan-, Benzol- oder p-Toluol-sulfonate, in Betracht. Die Veretherung kann z.B. in Gegenwart einer Base, z. B. eines Alkalimetall-hydrids, -hydroxids oder -carbonats oder eines basischen Amins, erfolgen. Umgekehrt können entsprechende Ether, wie Niederalkoxyverbindungen, z.B. mittels starker Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Brom- oder Iodwasserstoffsäure, die vorteilhaft in Form von Pyridiniumhalogeniden vorliegen können, oder mittels Lewisäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der III. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen, gespalten werden. Diese Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -20° bis etwa $+100^\circ C$, in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäss durchgeführt werden.

30

35

Falls ein aromatischer Strukturbestandteil durch Niederalkylthio substituiert ist, kann man dieses auf übliche Weise zu entsprechendem Niederalkan-sulfinyl oder -sulfonyl oxidieren. Als geeignetes Oxidationsmittel für die Oxidation zur Sulfoxidstufe kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie Percarbon- oder Persulfon säuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig-, Perbenzoe- oder p-Toluolpersulfon-säure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemische aus Wasserstoffperoxid und Essigsäure, in Betracht. Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VI. Nebengruppe, z.B. Molybdän- oder Wolfram-oxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa $+100^\circ C$, durchgeführt. Die weitere Oxidation zur Sulfonstufe kann man mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Gegenwart von Sauerstoff bei tiefen Temperaturen entsprechend durchführen, ebenso wie die direkte Oxidation von Niederalkylthio zu Niederalkansulfonyl. Jedoch setzt man hierbei üblicherweise das Oxidationsmittel im Überschuss ein.

40

45

50

Weist eine der Variablen Amino auf, können entsprechende Verbindungen [in an sich bekannter Weise N-(ar)alkyliert werden; ebenso können Carbamoyl bzw. Carbamoyl aufweisende Reste N-(ar)alkyliert werden. Die (Ar-)Alkylierung erfolgt z.B. mit einem (Aryl)- C_1 - C_7 -Alkyl-halogenid, z.B. -bromid oder -iodid, (Aryl)- C_1 - C_7 -Alkansulfonat, z.B. mit Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, oder einem Di- C_1 - C_7 -alkylsulfat, z.B. Dimethylsulfat, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge, und vorteilhaft in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie von Tetrabutylammoniumbro-

55

mid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid, wobei indes stärker basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetall-amide, -hydride oder -alkoholate, z.B. Natriumamid, Natriumhydrid oder Natriumethanolat, erforderlich sein können.

In Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe aufweisen, kann man eine solche Gruppe, z.B. mittels Hydrolyse, z.B. in Gegenwart eines basischen Mittels oder eines sauren Mittels, wie einer Mineralsäure, in eine freie Carboxygruppe überführen.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine Carboxygruppe aufweisen (insbesondere, sofern R_3 von Carboxy verschieden ist), diese, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, in Gegenwart eines geeigneten Veresterungsmittels, wie eines sauren Reagens, z.B. einer anorganischen oder organischen Säure oder einer Lewissäure, z.B. von Zinkchlorid, oder eines wasserbindenden Kondensationsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Behandeln mit einem Diazoreagens, wie mit einem Diazoniederalkanol, z.B. Diazomethan, in eine veresterte Carboxygruppe überführen. Diese kann man auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel I, worin die Carboxygruppe in freier Form oder in Salz-, wie Ammonium- oder Metall-, z.B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kalium-salzform vorliegt, mit einem C₁-C₇-Alkylhalogenid, z.B. Methyl- oder Ethyl-bromid oder -iodid, oder einem organischen Sulfonsäureester, wie einem entsprechenden C₁-C₇-Alkylester, z.B. Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäure-methylester oder -ethylester, behandelt.

Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte Carboxygruppe aufweisen, kann man durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, üblicherweise mit einem höheren als dem der veresterten Carboxygruppe im Ausgangsmaterial entsprechenden Alkohol, in Gegenwart eines geeigneten Umesterungsmittels, wie eines basischen Mittels, z.B. eines Alkalimetall-C₁-C₇-alkanoats, -C₁-C₇-alkanolats oder -cyanids, wie von Natrium-acetat, -methanolat, -ethanolat, -tert.-butanolat oder -cyanid, oder eines geeigneten sauren Mittels, gegebenenfalls unter Entfernung des entstehenden Alkohols, z.B. durch Destillation, in andere Esterverbindungen der Formel I umwandeln. Man kann auch von entsprechenden, sogenannten aktivierten Estern der Formel I ausgehen, die als Substituenten eine aktivierte veresterte Carboxygruppe aufweisen (siehe unten), und diese durch Behandeln mit einem C₁-C₇-Alkanol in einen anderen Ester umwandeln.

Man kann in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten die Carboxygruppe enthalten, diese auch zuerst in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Anhydrid (auch ein gemischtes Anhydrid), ein Säure-halogenid, z.B. -chlorid (z.B. durch Behandeln mit einem Thionyl-halogenid, z.B. -chlorid), ein Anhydrid mit einem Ameisensäure-ester, z.B. -C₁-C₇-alkylester (z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Ammonium- oder Alkalimetallsalzes, mit einem Halogen-, wie Chlor-ameisensäureester, wie C₁-C₇-Alkylester), oder einen aktivierten Ester, wie Cyanmethyl-, Nitrophenyl-, z.B. 4-Nitro-phenyl-, oder Polyhalogenphenyl-, z.B. Pentachlorphenyl-ester (z.B. durch Behandeln mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) überführen, und ein solches reaktionsfähiges Derivat dann mit einem Amin umsetzen und so zu Amidverbindungen der Formel I gelangen, die als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe aufweisen. Dabei kann man diese direkt oder über Zwischenverbindungen erhalten; so kann man z.B. einen aktivierten Ester, wie einen 4-Nitrophenylester, einer Verbindung der Formel I mit einer Carboxygruppe zuerst mit einem 1-unsubstituierten Imidazol umsetzen und die so entstandene 1-Imidazolylcarbonylverbindung mit einem Amin in Reaktion bringen. Man kann aber auch andere, nicht-aktivierte Ester, wie C₁-C₇-Alkylester, von Verbindungen der Formel I mit Aminen zur Reaktion bringen.

Weist ein aromatischer Ring als Substituenten ein Wasserstoffatom auf, so kann dieses mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in üblicher Weise durch ein Halogenatom ersetzt werden, z.B. mit Brom, Hypobromsäure, einem Acylhypobromit oder einer anderen organischen Bromverbindung, z.B. N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid, Dioxandibromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin oder 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexandien-1-on, durch Brom oder mit elementarem Chlor, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und unter Kühlen, z.B. bis auf etwa -10 °C, durch Chlor.

Enthält ein aromatischer Ring eine Aminogruppe, so kann diese in üblicher Weise diazotiert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer geeigneten Protonsäure, z.B. einer Mineralsäure, wobei die Reaktionstemperatur vorteilhaft unter etwa 5 °C gehalten wird. Die so erhältliche, in Salzform vorliegende Diazoniumgruppe kann man nach üblichen Verfahren beispielsweise wie folgt substituieren: durch die Hydroxygruppe analog der Phenolverkochung in Gegenwart von Wasser; durch eine Alkoxygruppe durch Behandeln mit einem entsprechenden Alkohol, wobei Energie zugeführt werden muss; durch das Fluoratom analog der Schiemann-Reaktion bei der Thermolyse von entsprechenden Diazoniumtetrafluorboraten; oder durch Chlor, Brom, Iod oder die Cyanogruppe analog der Sandmeyer-Reaktion durch Umsetzung mit entsprechenden Cu(I)-Salzen, zunächst unter Kühlen, z.B. auf unter etwa 5 °C, und anschliessend Erhitzen, z.B. auf etwa 60 ° bis etwa 150 °C.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ungesättigte Reste, wie Niederalkenyl oder Niederalkinylgruppierungen, können diese in an sich bekannter Weise in gesättigte Reste überführt werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung von Mehrfachbindungen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z.B. Nickel, wie Raney-Nickel, sowie Edelmetalle oder deren Derivate, z.B. Oxide, geeignet sind, wie Palladium oder Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z.B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 at und bei Temperaturen zwischen etwa -80°C und etwa $+200^{\circ}\text{C}$, vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C , durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Niederalkanol, z.B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem Ether, z.B. Dioxan, oder einer Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure.

Weiterhin kann in Verbindungen der Formel I, worin R Halogen, wie Chlor, bedeutet, Halogen durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Amin, einem Alkohol oder einem Mercaptan gegen entsprechendes $-Z-R'$ ausgetauscht werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verfahren.

Salze von Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens. Salze von Verbindungen I können in üblicher Weise in die freien Verbindungen I überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens.

Salze von Verbindungen I können in an sich bekannter Weise in andere Salze von Verbindungen I umgewandelt werden.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die Verbindungen I mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der Verbindung [in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung I bzw. ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung I zu verstehen.

Die Verbindungen I einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden und/oder andere, z. B. zur Kristallisation verwendete, Lösungsmittel einschliessen.

Die Verbindungen I und ihre Salze können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben, z.B. je nach Anzahl, absoluter und relativer Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine Isomere, wie Antipoden und/oder Diastereomere, oder als Isomerengemische, wie Enantiomerengemische, z. B. Racemate, Diastereomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Enantiomerengemische, wie Racemate, lassen sich nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlussverbindungen, z.B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z.B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z.B. Wein- oder Äpfelsäure, oder Sulfonsäure, z.B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen I führen. Neue Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen I, ihre Verwendung und ein Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 und R_2 die für die Verbindungen I angegebenen Bedeutungen haben. Insbesondere sind Verbindungen der Formel III, in freier Form oder in Salzform, worin X_2 Cyano bedeutet, als Ausgangsmaterial bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Antihypertensiva, verwendet werden.

5 Die Erfindung betrifft daher gleichfalls pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes als Wirkstoff enthalten, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Bei diesen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen oder parenteralen Verabreichung an Warmblüter, wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten ist. Die pharmazeuti-
 10 schen Präparate enthalten z.B. von etwa 0,1 % bis 100 %, vorzugsweise von etwa 1 % bis etwa 60 %, des Wirkstoffs. Pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten,
 15 indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragee-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogen-
 20 phosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragantgummi, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium-
 25 oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragee-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaftresistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellu-
 30 losephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragee-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln
 35 können den Wirkstoff in Form eines Granulates, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

40 Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole und höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B.
 45 flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole und Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder
 50 wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

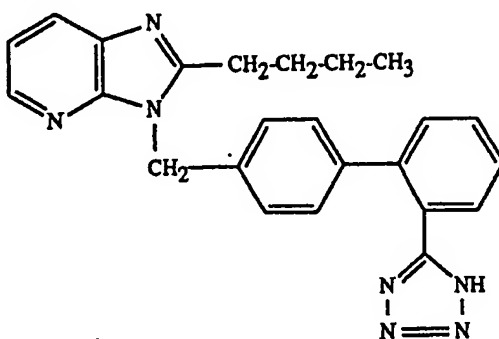
Die Dosierung des Wirkstoffes kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Warmblüter-Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand, abhängen. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Patienten bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 10 mg bis etwa 250 mg zu
 55 veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Die Nomenklatur der den Verbindungen I zugrundeliegenden Azabenzimidazol-Grundgerüste leitet sich

von der entsprechenden Bezeichnung gemäss "Ring Systems Handbook", Ring Systems File I, der American Chemical Society, 1988 Edition, ab; insbesondere wird auf die RF-Nummern 8280, 8284, 8285, 8293, 8334 und 8335 verwiesen.

Beispiel 1: 2-(n-Butyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (700 mg, 1,91 mmol) und Tributylzinnazid (1,27 g, 3,82 mmol) in o-Xylol (20 ml) werden während 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (5/3/1; 30 ml) während 30 Minuten gerührt. Nach erneutem Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 40-63 μm , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3/\text{NH}_3$ = 160/10/1) aufgetrennt und das Produkt aus Essigester umkristallisiert. Man erhält so weisse Kristalle von 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (Smp.: 139° (Zers.)).

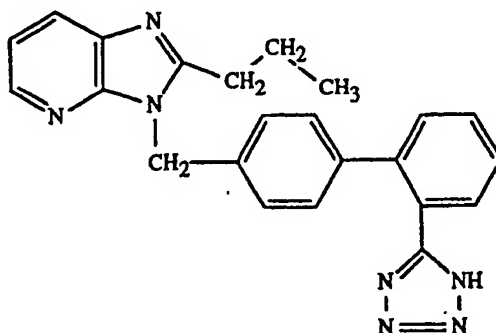


Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) 2,3-Diaminopyridin (7,7 g, 70,56 mmol) und Valeriansäure (16,6 ml, 141,1 mmol) werden während 20 Stunden bei 160° gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Essigester gelöst und die Lösung mit gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether suspendiert und abfiltriert. Es verbleiben leicht bräunliche Kristalle von 2-(n-Butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (Smp.: 87-89°).

b) Zu einer Lösung von 2-(n-Butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (1,75 g, 10 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) wird NaH (80% in Weissöl, 300 mg, 10 mmol) portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eine Lösung von 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl (2,72g, 10 mmol) in Dimethylformamid (25 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester versetzt und das Gemisch zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 40-63 μm , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 95/5) ergibt 2-(n-Butyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, welches direkt weiterverarbeitet wird.

Beispiel 2: Ausgehend von 2-(n-Propyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin und Tributylzinnazid erhält man in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise 2-(n-Propyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin [weisse Kristalle vom Smp. 161° (Zers.) aus Isopropanol/Essigester].

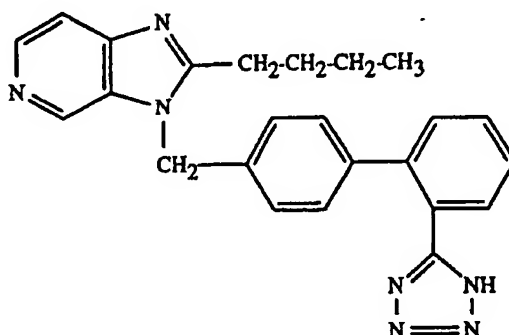


Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) Durch Umsetzung von 2,3-Diaminopyridin mit Buttersäure wird in der in Beispiel 1a) beschriebenen Weise 2-(n-Propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin hergestellt. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert (Smp.: 97-99°).

5 b) Durch Alkylierung von 2-(n-Propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin mit 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl in der in Beispiel 1b) beschriebenen Weise erhält man 2-(n-Propyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, welches durch FlashChromatographie (Kieselgel 60, 40-63 µm, Essigester/Hexan = 1/1) gereinigt wird, als Oel. Dieses wird direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 3: Ausgehend von 2-(n-Butyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und Tributylzinnazid erhält man in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin [weisse Kristalle vom Smp. 120° (Zers.) aus Ethanol/Diethylether].

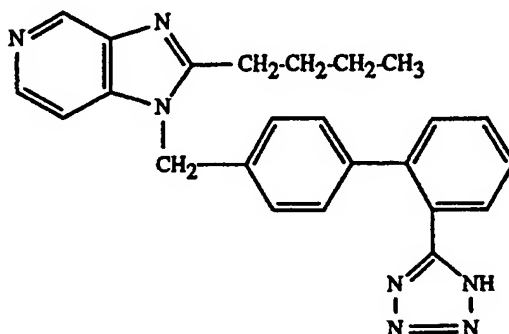


Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) Durch Umsetzung von 3,4-Diaminopyridin mit Valeriansäure wird in der in Beispiel 1a) beschriebenen Weise 2-(n-Butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin hergestellt, welches direkt weiterverarbeitet wird.

30 b) Durch Alkylierung von 2-(n-Butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin mit 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl in der in Beispiel 1b) beschriebenen Weise entsteht ein Gemisch von 2-(n-Butyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und 2-(n-Butyl)-1-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, welches mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 40-63 µm, CH₂Cl₂/CH₃OH = 98/2) in die einzelnen Komponenten aufgetrennt wird. Die gewünschte Komponente wird direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 4: Ausgehend von 2-(n-Butyl)-1-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin [Beispiel 3b)] und Tributylzinnazid erhält man in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin [weisse Kristalle vom Smp. 179° (Zers.) aus Ethanol/Essigester].



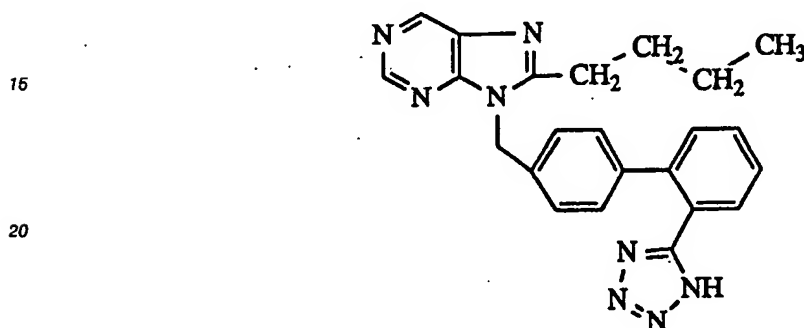
65 Beispiel 5: Ausgehend von 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin und Tributylzinnazid erhält man in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin [Smp.: 120-121° (aus Essigester/Cyclohexan)].

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) Durch Umsetzung von 2,3-Diaminopyridin mit Perfluorbuttersäure wird in der in Beispiel 1a) beschriebenen Weise 2-(n-Heptafluorpropyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin hergestellt [Smp.: 203-204° (aus Essigester/Hexan)].

5 b) Durch Alkylierung von 2-(n-Heptafluorpropyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin mit 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl in der in Beispiel 1b) beschriebenen Weise und Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 40-63 µm, Hexan/Essigester = 4/1) erhält man 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-(2-(2-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, welches direkt weiterverarbeitet wird.

Beispiel 6: Ausgehend von 8-(n-Butyl)-9-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-9H-purin und Tributylzinnazid erhält man in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise 8-(n-Butyl)-9-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-9H-purin [Smp.: 155° (Zers.); aus Essigester].



25

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) Durch Umsetzung von 4,5-Diaminopyrimidin mit Valeriansäure wird in der in Beispiel 1a) beschriebenen Weise 8-(n-Butyl)-9H-purin hergestellt, welches direkt weiterverarbeitet wird.

30 b) Durch Alkylierung von 8-(n-Butyl)-9H-purin mit 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl in der in Beispiel 1b) beschriebenen Weise und Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 40-63 µm, CH₂Cl₂/CH₃OH = 95/5) erhält man 8-(n-Butyl)-9-[2'-(2-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-9H-purin, welches direkt weiterverarbeitet wird.

Beispiel 7: In analoger Weise wie in einem der vorstehenden Beispiele beschrieben kann man herstellen:

2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo(4,5-b]pyrazin,
 35 6-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
 6-(n-Butyl)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 8-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 40 2-[(E)-But-1-en-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-(n-Butyl)-3-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo(4,5-b]pyridin,
 2-(n-propyl)-3-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-3H-imidazo(4,5-b]pyridin,
 2-(n-Heptafluoropropyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5b]pyridin,
 45 2-(n-Butyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin,
 8-(n-Butyl)-9-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-9H-purin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin,
 6-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 50 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
 6-(n-Butyl)-5-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo(4,5-c]pyridazin,
 8-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-[(E)-But-1-en-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, und
 55 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

Beispiel 8: Tabletten, enthaltend je SO mg Wirkstoff, z.B. 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10000 Tabletten):	
Wirkstoff	500,0 g
Lactose	500,0 g
Kartoffelstärke	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talk	60,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
Ethanol	q.s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 9: Lacktableten, enthaltend je 100 mg Wirkstoff, z.B. 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo(4,5-b)pyridin, können wie folgt hergestellt werden:

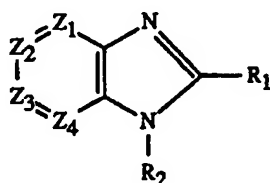
Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):	
Wirkstoff	100,00 g
Lactose	100,00 g
Maisstärke	70,00 g
Talk	8,50 g
Calciumstearat	1,50 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q.s.
Dichlormethan	q.s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Dichlormethan lackiert (Endgewicht der Lacktablette: 283 mg).

Beispiel 10: In analoger Weise wie in den Beispielen 8 und 9 beschrieben können auch Tabletten und Lacktableten, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung der Formel I, z.B. gemäß einem der Beispiele 1 bis 7, hergestellt werden.

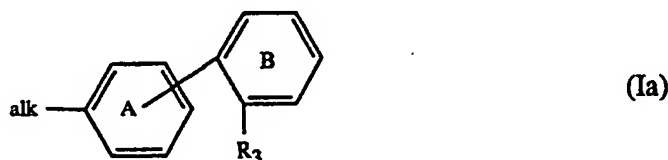
Ansprüche

1. Eine Verbindung der Formel



(I),

worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Acyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, gegebenenfalls substituier-
 5 tes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert ist und der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, bedeutet und der Index m jeweils für 0, 1 oder 2 steht, R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel



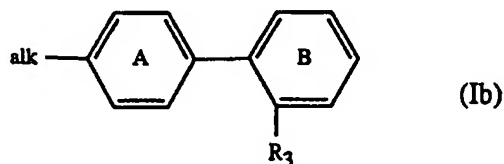
steht, in der alk einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, R₃ COOH, SO₃H, Halogenalkansulfonylamino, PO₂H₂; PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B
 20 unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, einen gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituierten, gegebenenfalls durch O unterbrochenen, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls durch einen aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform.

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4
 25 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, welches gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe
 30 gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy, durch Amino, welches gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend in der Definition der Aminogruppe des Carbamoylrestes R angegeben substituiert ist, durch Carboxy, welches
 35 gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben verestert ist, oder durch Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl, Niederalkenyloxyniederalkinyl, Niederalkylthioniederalkyl, Niederalkylthioniederalkenyl, Niederalkylthioniederalkinyl, Niederalkansulfinylniederalkyl, Niederalkansulfonylniederalkyl, Niederalkenylthioniederalkyl, Niederalkenylsulfinylniederalkyl, Niederalkenylsulfonylniederalkyl, Niederalkinylthioniederalkyl, Niederalkinylsulfinylniederalkyl oder Niederalkinylsulfonylniederalkyl bedeutet und der Index m für 0, 1 oder 2 steht, R₁ jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, jeweils 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet und R₂ für die
 40 Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen oder Niederalkenylen bedeutet, R₃ COOH, SO₃H, Halogenniederalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl oder Niederalkenyloxyniederalkinyl, durch Hydroxy, durch Niederalkoxy, durch Niederalkenyloxy, durch Carboxy, welches
 45 gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxy niederalkinyl ableitet, oder durch Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, substituiert sind
 50 oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist in freier Form oder in Salzform.

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4

- für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen disubstituiert ist, oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O steht und R' Wasserstoff oder
- 5 jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy, durch Amino, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen disubstituiert ist, durch Carboxy, durch Niederalkoxycarbonyl oder durch Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl bedeutet, R₁ jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl oder Niederalkenyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R₃ COOH
- 10 oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z₁, Z₂, Z₃ und Z₄ für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes Carbamoyl oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, m für 0, 1 oder 2 steht und R' Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Amino substituiertes Niederalkyl bedeutet, R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder
- 20 Phenylniederalkyl bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R₃ COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
5. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 der Formel I, worin R₂ für die Gruppe der Formel

25



30

steht, in freier Form oder in Salzform.

6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z₁, Z₂, Z₃ und Z₄ für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Wasserstoff, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R₃ COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform.
7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 der Formel I, worin R₂ fuer die Gruppe der Formel Ia oder Ib steht und alk Methylen bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
8. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z₁, Z₂, Z₃ und Z₄ für N und die anderen für CH stehen, insbesondere stehen Z₁, Z₂ und Z₃ für CH und Z₄ für N, R₁ Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R₃ COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
9. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z₁, Z₂, Z₃ und Z₄ für N und die anderen für CH stehen oder worin insbesondere eine der Variablen Z₂, Z₃ und Z₄ fuer N und Z₁ und die anderen der Variablen Z₂, Z₃ und Z₄ fuer C(R), insbesondere CH, stehen oder worin Z₁ und Z₃ fuer C(R), insbesondere CH, und Z₂ und Z₄ fuer N stehen, in freier Form oder in

Salzform.

10. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH und Z_4 für N oder Z_1 und Z_3 für CH und Z_2 und Z_4 für N stehen, R_1 Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, edeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylene bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
11. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH stehen, Z_4 für N steht, R_1 C_3 - C_4 -Alkyl, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylene bedeutet, R_3 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unsubstituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
12. 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform.
13. 2-(n-Propyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform.
14. 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, in freier Form oder in Salzform.
15. 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, in freier Form oder in Salzform.
16. 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform.
17. 8-(n-Butyl)-9-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-9H-purin, in freier Form oder in Salzform.
18. 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 6-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
- 6-(n-Butyl)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
- 8-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-[(E)-But-1-en-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-(n-Butyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-(n-Propyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-(n-Heptafluoropropyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-(n-Butyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin,
- 8-(n-Butyl)-9-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-9H-purin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin,
- 6-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
- 6-(n-Butyl)-5-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
- 8-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
- 2-[(E)-But-1-en-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, oder
- 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, jeweils in freier Form oder in Salzform.
19. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
20. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 6 und 12 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
21. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 20, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung als Antihypertensivum.
22. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 6, 12 bis 18 und 20, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung als Antihypertensivum.
23. Ein pharmazeutisches Präparat, als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben

üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

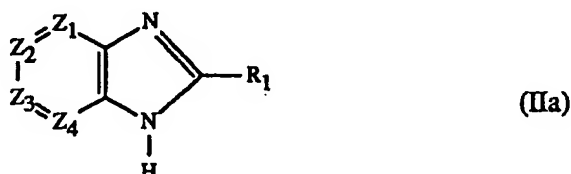
24. Ein pharmazeutisches Präparat, als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 6, 12 bis 18, 20 und 22, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

25. Ein antihypertensiv wirksames pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

26. Ein antihypertensiv wirksames pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

27. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18 der Formel I, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

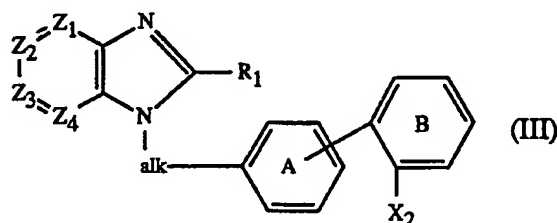


oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

X_1-R_2 (IIb)

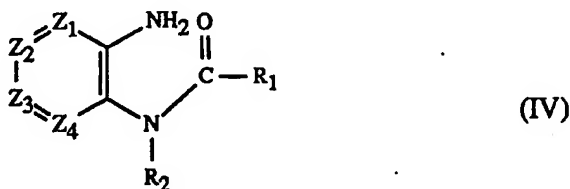
oder einem Salz davon, worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, umgesetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin X_2 einen in die Variable R_3 überführbaren Rest bedeutet, X_2 in die Variable R_3 überführt oder

c) eine Verbindung der Formel



oder ein Salz davon cyclisiert und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt.

28. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats gemäss einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

29. Verfahren gemäss Anspruch 28 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksa-

men Wirkstoff wählt.

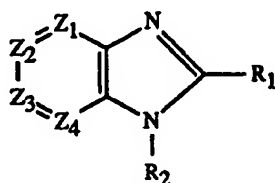
30. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

31. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats auf nicht-chemischem Wege.

32. Verwendung einer Verbindung gemäss Anspruch 30 oder 31 zur Herstellung eines Antihypertensivums.

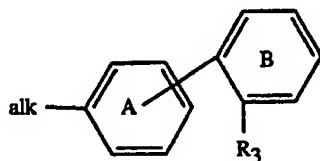
Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



(I),

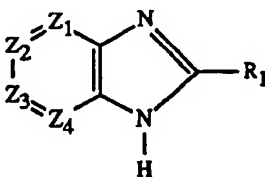
worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Acyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert ist und der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, bedeutet und der Index m jeweils für 0, 1 oder 2 steht, R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel



(Ia)

steht, in der alk einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, R_3 COOH, SO₃H, Halogenalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, einen gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituierten, gegebenenfalls durch O unterbrochenen, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls durch einen aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel



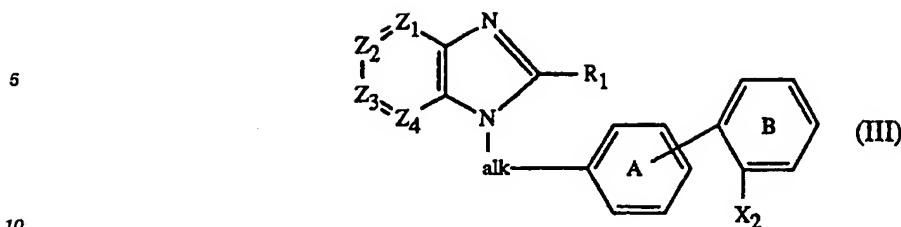
(IIa)

oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

X_1-R_2 (IIb)

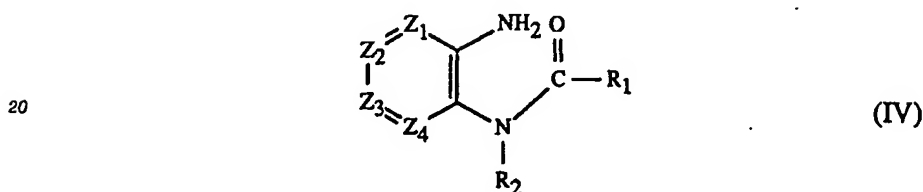
oder einem Salz davon, worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, umgesetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin X_2 einen in die Variable R_3 überführbaren Rest bedeutet, X_2 in die Variable R_3 überführt oder

15 c) eine Verbindung der Formel



25 oder ein Salz davon cyclisiert und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, welches gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für $-Z-R'$ steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy, durch Amino, welches gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend in der Definition der Aminogruppe des Carbamoylrestes R angegeben substituiert ist, durch Carboxy, welches gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl, Niederalkenyloxyniederalkinyl, Niederalkylthioniederalkyl, Niederalkylthioniederalkenyl, Niederalkylthioniederalkinyl, Niederalkansulfinylniederalkyl, Niederalkansulfonylniederalkyl, Niederalkenylthioniederalkyl, Niederalkenylsulfinylniederalkyl, Niederalkenylsulfnylniederalkyl, Niederalkinylthioniederalkyl, Niederalkinylsulfinylniederalkyl oder Niederalkinylsulfonylniederalkyl bedeutet und der Index m für 0, 1 oder 2 steht, R_1 jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, jeweils 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen oder Niederalkenylen bedeutet, R_3 COOH, SO₃H, Halogenniederalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkoxyniederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkenyl oder Niederalkenyloxyniederalkinyl, durch Hydroxy, durch Niederalkoxy, durch Niederalkenyloxy, durch Carboxy, welches gegebenenfalls durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Nieder-

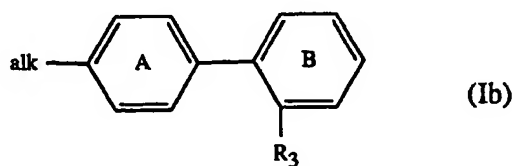
1 ralkoxyniederalkenyl oder Niederalcoxyniederalkinyl ableitet, oder durch Carbamoyl, in welchem die Amino-
gruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalke-
nyl oder Phenylniederalkinyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen
oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl
5 substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in
freier Form oder in Salzform, herstellt.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin
eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen,
Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, Niederalcoxyniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in welchem
10 die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhängig voneinander mono-
oder disubstituiert oder durch Niederalkylen disubstituiert ist, oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine
Bindung oder für O steht und R' Wasserstoff oder jeweils gegebenenfalls durch Halogen, durch Hydroxy,
durch Amino, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl unabhaengig voneinander
mono- oder disubstituiert oder durch Niederalkylen disubstituiert ist, durch Carboxy, durch Niederalcoxycar-
15 bonyl oder durch Niederalcoxyniederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl oder Niederalcoxyniederalkyl
bedeutet, R_1 jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl oder Niederal-
kenyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ia
steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B
unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy
20 substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalcoxycarbonyl substituiert
sind, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin
eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen,
Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituier-
25 tes Carbamoyl oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)-
m oder NH steht, m für 0, 1 oder 2 steht und R' Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy
oder Amino substituiertes Niederalkyl bedeutet, R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogen-
niederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der
Formel Ia steht, in der alk Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A
30 und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, durch gegebenenfalls durch Halogen oder
Hydroxy substituiertes Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Carboxy oder durch Niederalcoxycarbonyl
substituiert sind, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung
der Formel I, worin R_2 für die Gruppe der Formel

35



40

steht, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

45 6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin
eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R
Wasserstoff, Halogen, Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl
oder Niederalkoxy bedeutet, R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, 3- bis
7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der
50 alk Niederalkylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B
unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy,
Carboxy oder Niederalcoxycarbonyl substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und
der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in
Salzform, herstellt.

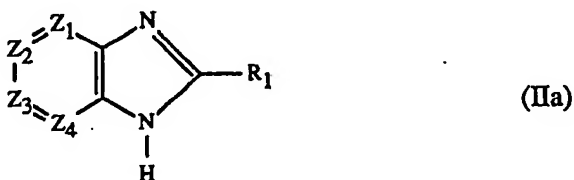
55 7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung
der Formel I, worin R_2 fuer die Gruppe der Formel Ia oder Ib steht und alk Methylen bedeutet, in freier
Form oder in Salzform, herstellt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin

- eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für CH stehen, insbesondere stehen Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH und Z_4 für N, R_1 Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für CH stehen oder worin insbesondere eine der Variablen Z_2 , Z_3 und Z_4 fuer N und Z_1 und die anderen der Variablen Z_2 , Z_3 und Z_4 fuer C(R), insbesondere CH, stehen oder worin Z_1 und Z_3 fuer C(R), insbesondere CH, und Z_2 und Z_4 fuer N stehen, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH und Z_4 für N oder Z_1 und Z_2 fuer CH und Z_2 und Z_4 fuer N stehen, R_1 Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyl, insbesondere mit 3 bis und mit 5 C-Atomen, oder Halogenniederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen und Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 COOH oder 5-Tetrazolyl ist und die Ringe A und B unabhängig voneinander unsubstituiert oder in zweiter Linie durch Halogen, insbesondere mit einer Atomnummer bis und mit 35, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, oder Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, substituiert sind, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für CH stehen, Z_4 für N steht, R_1 C_3 - C_4 -Alkyl, bedeutet und R_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der alk Methylen bedeutet, R_3 5-Tetrazolyl bedeutet und die Ringe A und B unsubstituiert sind, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
12. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
13. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(n-Propyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
14. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(n-Butyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
15. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
16. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
17. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 8-(n-Butyl)-9-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-9H-pyrazin, in freier Form oder in Salzform, herstellt.
18. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin,
 6-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
 6-(n-Butyl)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 8-(n-Butyl)-7-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-[(E)-But-1-en-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5b]pyridin,
 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-(n-Butyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-(n-Propyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-(n-Heptafluorpropyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-(n-Butyl)-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin,
 8-(n-Butyl)-9-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-9H-purin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin,
 6-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-imidazo[4,5c]pyridazin,
 2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin,
 6-(n-Butyl)-5-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridazin,
 8-(n-Butyl)-7-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-7H-purin,

2-(n-Butyl)-1-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 2-[(E)But-1-en-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, oder
 2-[(E)-Propen-1-yl]-3-[2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, jeweils in freier Form oder in Salzform, herstellt.

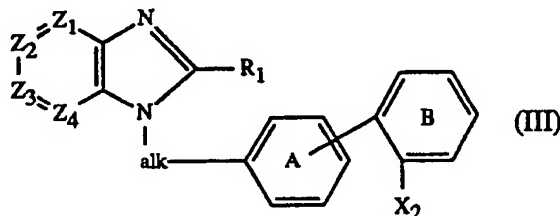
- 5 19. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man
 a) eine Verbindung der Formel



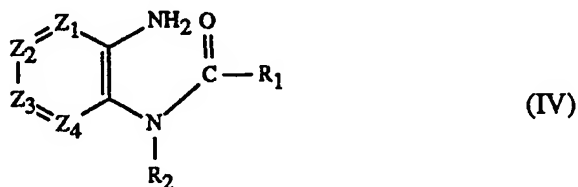
15 oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

X_1-R_2 (IIb)

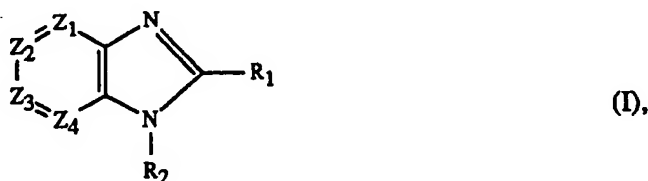
oder einem Salz davon, worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, umgesetzt oder
 b) in einer Verbindung der Formel



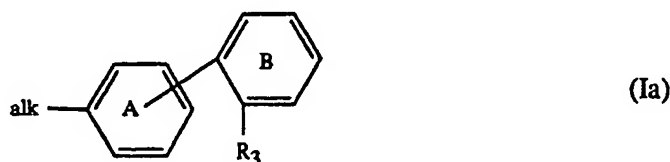
25 oder einem Salz davon, worin X_2 einen in die Variable R_3 überführbaren Rest bedeutet, X_2 in die Variable R_3 überführt oder
 c) eine Verbindung der Formel



35 oder ein Salz davon cyclisiert und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform
 40 in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes pharmazeutisch verwendbares Salz überführt und eine auf diese Weise
 45 erhaltene Verbindung der Formel



worin eine oder zwei der Variablen Z_1 , Z_2 , Z_3 und Z_4 für N und die anderen für C(R) stehen, wobei R Halogen, Acyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet oder R für -Z-R' steht, worin Z für eine Bindung oder für O, S(O)_m oder NH steht, R' Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes Amino oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert ist und der gegebenenfalls durch O oder S(O)_m unterbrochen ist, bedeutet und der Index m jeweils für 0, 1 oder 2 steht, R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R₂ für die Gruppe der Formel



steht, in der alk einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, R₃ COOH, SO₃H, Halogenalkansulfonylamino, PO₂H₂, PO₃H₂ oder 5-Tetrazolyl bedeutet und entweder die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, einen gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituierten, gegebenenfalls durch O unterbrochenen, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls durch einen aliphatischen Alkohol veretheretes Hydroxy oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiert sind oder der Ring A durch 5-Tetrazolyl substituiert ist und der Ring B gegebenenfalls wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert ist, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

20. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

21. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 4 bis 6 und 12 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

22. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 19 bis 21 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

23. Verfahren gemäss Anspruch 21 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

24. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

25. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats auf nicht-chemischem Wege.

26. Verwendung einer Verbindung gemäss Anspruch 24 oder 25 zur Herstellung eines Antihypertensivums.